

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Corinna MAUL, et al.

Serial No. : To Be Determined Group Art Unit : To Be Determined

Filed : February 3, 2004 Examiner : To Be Determined

Title: **SALTS OF SUBSTITUTED 1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID COMPOUNDS**

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Mail Stop New App
Director of the USPTO
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 37 488.7, in the Federal Republic of Germany, filed August 3, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,


J.D. Evans
Registration No. 26,269

Christopher T. McWhinney
Registration No. 42,875

CROWELL & MORING, L.L.P.
Intellectual Property Group
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844

JDE/CTM/lw

302007

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 37 488.7

Anmeldetag: 03. August 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Bemerkung: Die nachgereichten vollständigen Seiten 14 und 36 der Beschreibung sind am 07. August 2001 eingegangen.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
im Auftrag

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Hoß".

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen G 3068)

5

Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.

15

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik 20 bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

20

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

25

30 Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung

geweckt, daß subtypenspezifische Opioide über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 und δ_2) wahrscheinlich gemacht.

5

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind. Besonders wichtig ist dabei der NMDA-Ionenkanal: Über ihn läuft ein wesentlicher Teil der Komunikation von Synapsen ab. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen neuronaler Zelle und seiner Umgebung gesteuert.

Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. So läßt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einfluß von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich auch dabei heraus, daß diese Substanzen über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen (z.B. Ketamin). Wichtig dabei ist, daß der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist, wie beispielsweise bei den Opiaten, denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

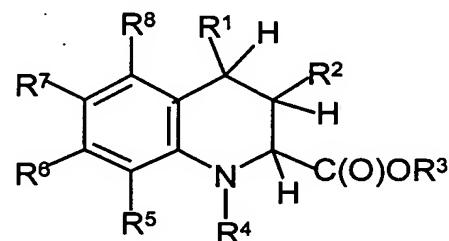
25 Verschiedene NMDA-Antagonisten, wobei es sich in diesem Falle um Tetrahydrochinolinderivate handelte, wurden bereits in den Artikeln J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 und Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 sowie den Patentanmeldungen EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 und WO 98/42673 A1 beschrieben. Dabei wurde insbesondere in den Patentanmeldungen eine Vielzahl von möglichen Indikationen angegeben, unter anderen auch die Schmerztherapie. Die

Wirksamkeit und Verwendbarkeit dieser Substanzen ist allerdings weiter offen, so daß hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch
5 wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen.

10

Entsprechend sind Gegenstand der Erfindung substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen oder Säuren oder in Form der freien Säuren oder Basen; auch in
15 Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;



I,

20

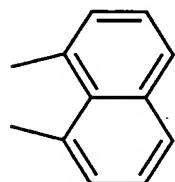
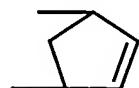
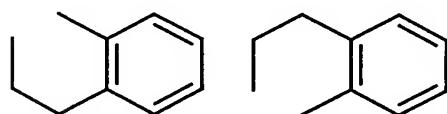
worin

entweder

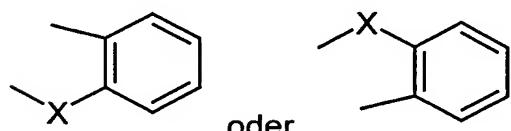
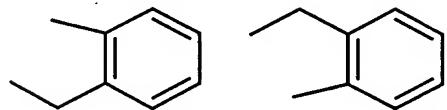
25 \mathbf{R}^1 und \mathbf{R}^2 zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$-(CH_2)_n-$ mit $n=3-10$,
 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$,
 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

5 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$
 $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,
 $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$
 $-CH_2-O-CH_2-$,
 10 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$



15

 $X = O, S.$

oder

bilden,

20

 R^3 ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

R⁴ ausgewählt ist aus

R^{4a} oder ZR^{4a} mit Z = C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

15

H; C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25

C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C(S)R⁹, C(S)OR⁹ bzw. S(O₂)R⁹ mit R⁹ ausgewählt aus

30

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem

entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

10

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

15

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H; C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl oder C_2-C_{18} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

10 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

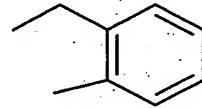
25
30 oder

5 R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

10 R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,
mit R^{18} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

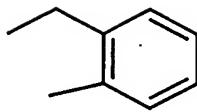
15 mit der Maßgabe, daß,



wenn R^1 und R^2 zusammen -CH=CH-CH₂- oder bilden und R^3 (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = Cl$ und R^5, R^6 und $R^8 = H$ sind,

20 wenn R^1 und R^2 zusammen -CH=CH-CH₂- bilden und $R^3 CH_3$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H, Cl$ oder OCH_3 und R^5, R^6 und $R^8 = H$ sind,

25 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen -CH=CH-CH₂- bilden und $R^3 H$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = OCH_3$ oder $C(O)NH_2$ und R^5, R^6 und $R^8 = H$, R^5 und $R^7 = CH_3$ und R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = OCH_3$ und R^6, R^7 und $R^8 = H$ sind,



wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen
bilden und R³ C₂H₅ entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = H, Cl, CH₃,
OCH₃ oder NO₂ und R⁵, R⁶ und R⁸ = H oder R⁵ = NO₂ und R⁶, R⁷
und R⁸ = H sind;

5

oder**R¹ ausgewählt ist aus**

10

C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

20

C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

R² ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn \mathbf{R}^2 Phenyl ist, \mathbf{R}^1 Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

\mathbf{R}^3 ausgewählt ist aus

5 H; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 \mathbf{R}^4 ausgewählt ist aus

\mathbf{R}^{4a} oder $\mathbf{Z}\mathbf{R}^{4a}$ mit $\mathbf{Z} = \text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit \mathbf{R}^{4a} ausgewählt aus

20 H; $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 30 C(O)R^9 , C(O)OR^9 , C(S)R^9 , C(S)OR^9 bzw. $\text{S(O}_2\text{)R}^9$ mit \mathbf{R}^9 ausgewählt aus

H; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder

mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

10

SR¹⁰ mit R¹⁰ ausgewählt aus

15

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20

C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³,
C(S)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, wobei R¹¹, R¹² und R¹³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

15 10 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 15 NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 20 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder

30

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

5

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

10

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam

=CR¹⁸-CH=CH-CH= oder =CH-CR¹⁸=CH-CH= bilden,
mit R¹⁸ ausgewählt aus

15

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

20

wenn R^4 , R^6 , R^7 und R^8 = H,

- nicht gleichzeitig R^1 = CH₃, R^3 = H oder CH₃ und R^2 und R^5 = H sind;
- nicht gleichzeitig R^1 unsubstituiertes Phenyl, R^3 = C₂H₅ und R^2 und R^5 = H sind;

25

wenn R^4 , R^5 , R^6 und R^8 = H,

- nicht gleichzeitig R^1 = S-Phenyl, R^2 = H, R^7 = Cl und R^3 = CH₃ sind;
oder
- nicht gleichzeitig R^1 = -S-2-Pyridinyl, R^2 = CH₃, R^7 = OCH₃ und R^3 = -CH₃-CH=CH₂ sind; oder

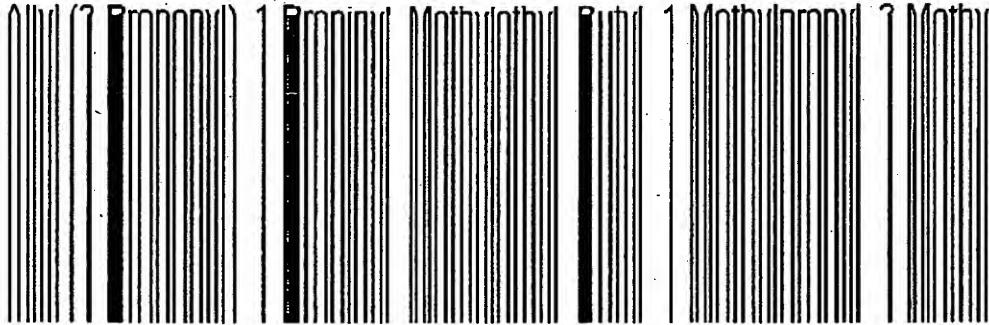
30

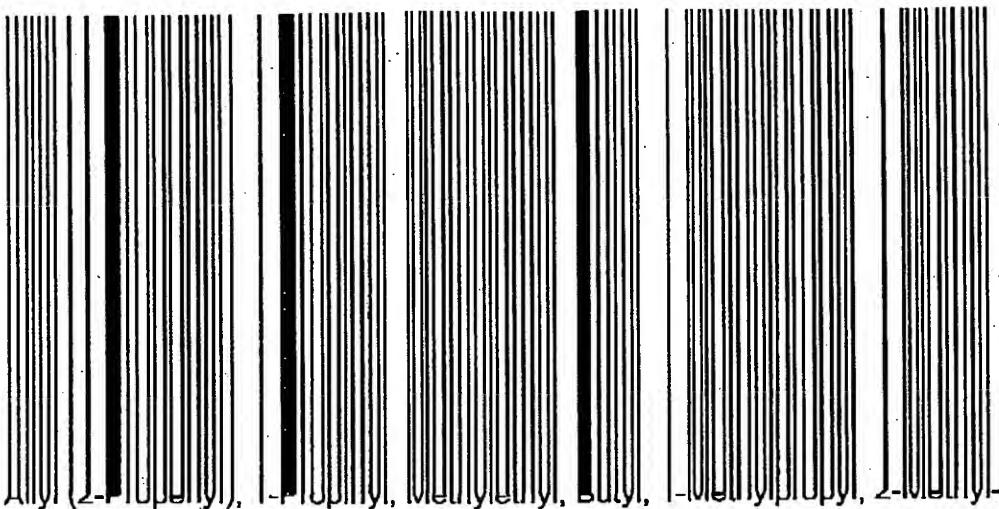
wenn R^2 , R^4 , R^5 und R^7 = H und R^6 und R^8 = Cl,

- nicht gleichzeitig R^1 = Dioxalan und R^3 = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ sind.

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate bzw. Ihre Salze zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch 5 NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, 10 unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht $C_{1-2}\text{-Alkyl}$ für C1- oder $C_2\text{-Alkyl}$, $C_{1-3}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2- oder C3-Alkyl, $C_{1-4}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, $C_{1-5}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ für 15 C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, $C_{1-7}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, $C_{1-10}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und $C_{1-18}\text{-Alkyl}$ für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht $C_{3-4}\text{-Cycloalkyl}$ für C3- oder C4-Cycloalkyl, $C_{3-5}\text{-Cycloalkyl}$ für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, $C_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$ für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, $C_{3-7}\text{-Cycloalkyl}$ für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ für C3-, C4-, C5-, C6- oder C8-Cycloalkyl, $C_{4-5}\text{-Cycloalkyl}$ für C4- oder C5-Cycloalkyl, $C_{4-6}\text{-Cycloalkyl}$ für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, $C_{4-7}\text{-Cycloalkyl}$ für 20 C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, $C_{5-6}\text{-Cycloalkyl}$ für C5- oder C6-Cycloalkyl und $C_{5-7}\text{-Cycloalkyl}$ für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den 25 Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl,





G3068-PrinText-de.doc

- nicht gleichzeitig $R^1 =$ Dioxalan und $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$ sind.

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate bzw. ihre Salze zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch 5 NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, 10 unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C_{1-2} -Alkyl für C1- oder C_2 -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C_{1-4} -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C_{1-5} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C_{1-6} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C_{1-7} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, 15 C6- oder C7-Alkyl, C_{1-8} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C_{1-10} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C_{1-18} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C_{3-4} -Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C_{3-5} -Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5- 20 Cycloalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C_{4-5} -Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C_{4-6} -Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C_{4-7} -Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C_{5-6} -Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl 25 und C_{5-7} -Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, 30 solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methyl-

propyl, 1,1-Dimethylethyl, Penty, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl,
 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl,
 Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl,
 Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH
 sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

5

10

15

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter „mehrach substituiert“ Resten zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH.

20

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, unter (CH₂)₁₋₄ ist -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, etc.

25

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

30

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin,

Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

5 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteraryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteraryls mit R²², OR²² einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF₃, einem CN, einem NO₂, einem NR²³R²⁴, einem C₁₋₆-Alkyl (gesättigt), einem C₁₋₆-Alkoxy, einem C₃₋₈-Cycloalkoxy, einem C₃₋₈-Cycloalkyl oder einem C₂₋₆-Alkylen.

10 Dabei steht der Rest R²² für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl- oder Heteraryl- oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteraryl-Rest, wobei diese Aryl und Heterarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteraryl-Resten substituiert sein dürfen,

15 die Reste R²³ und R²⁴, gleich oder verschieden, für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteraryl- oder einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteraryl-Rest

20 bedeuten, wobei diese Aryl und Heterarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteraryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste R²³ und R²⁴ bedeuten zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ und

25 der Rest R²⁵ für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteraryl- Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteraryl-Rest, wobei diese Aryl und Heterarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteraryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine (hier meist an-)ionische Form annimmt bzw.

geladen ist und mit einem Gegenion (hier meist ein Kation) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

5

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen bzw. Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

10 Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen bzw. Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1b6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoësäure, 2,4,6-Trimethylbenzoësäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

15

20

25

30

Im Sinne dieser Erfindung bevorzugt sind die substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen. Diese Salze werden im folgenden Beschreibungstext als „erfindungsgemäße Salze“ oder 5 als „erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I“ bezeichnet. Allerdings sind die Begriffe „erfindungsgemäße Salze“ oder „erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I“ nicht unbedingt auf physiologisch verträgliche Salze der 10 substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit Kationen bzw. Basen beschränkt, sondern können gegebenenfalls auch noch ausgewählte freie Basen oder freie Säuren oder physiologisch verträgliche Salze mit Anionen bzw. Säuren mitumfassen.

15 Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁴ ausgewählt ist aus

20 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 C(O)R⁹ mit R⁹ ausgewählt aus

30 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁴ ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₁₀- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß 10 Formel I, in denen R³ ausgewählt ist aus

15 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert

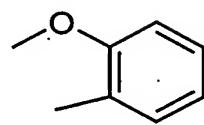
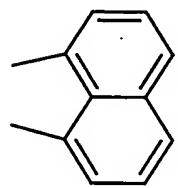
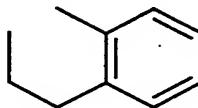
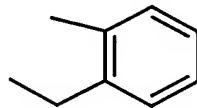
20 Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R³ ausgewählt ist aus

25 H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

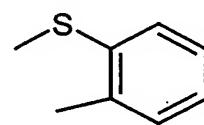
30 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R¹ und R² zusammen

-O-CH₂-CH₂-, (-CH₂-)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -CH=CH-CH₂-

, -CH=CH-CH₂-CH₂-,



oder



, vorzugsweise -

CH=CH-CH₂- oder -CH=CH-CH₂-CH₂-, insbesondere -CH=CH-CH₂-,

5

bilden.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß 10 Formel I, in denen R¹ ausgewählt ist aus

Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

15

C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

25

F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t-Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH₃

oder OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl,

10

Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl,

SCH₃, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-

Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-

Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl,

3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-

15

Dimethoxyphenyl, 4-Benzylxy-3-methoxyphenyl, 3-Methyl-

phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-

Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethyl-

phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-

Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-

20

methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-

Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-

Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-

Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-

Benzylxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

25

Dabei sind ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R² ausgewählt ist aus

30

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl,

unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH₃, insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

OR¹⁴; C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H, O; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

30

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

 vorzugsweise R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20

 insbesondere R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, -OCH₃, -OCF₃, -SCH₃, -O-Phenyl.

25

Dabei sind ganz besonders erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I bevorzugt, in denen

30 R⁵, R⁶ und R⁸ H sowie R⁷ Cl oder

R⁵ und R⁷ H sowie R⁶ und R⁸ Cl bedeuten.

Bevorzugte Gegenstände sind insbesondere die erfindungsgemäßen Salze folgender substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate:

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,
5

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-
2-carbonsäure,
10

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure
15

6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
20

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
30

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
10 carbonsäure

6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure

8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
15 carbonsäure

5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure

20 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
25 carbonsäure

4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30

4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure

4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25

6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30

4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure;

20 wobei besonders das 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder das 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere das 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, bevorzugt ist.

25 Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Salze eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I in Form ihres Alkali-Salzes, vorzugsweise des Natrium- oder Kalium-Salzes, insbesondere des Natrium-Salzes.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung erfundungsgemäßer Salze eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats.

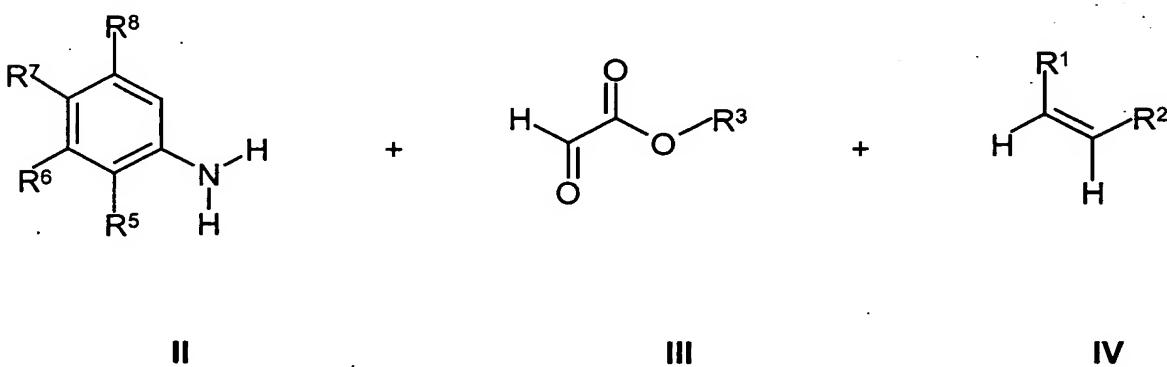
In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrochinolinen beschrieben:

- ein Festphasen-Ansatz (WO 98/34111),
- mehrstufige Prozessführungen (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters Vol. 2, S. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, S. 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), Seite 2245) oder
- ein Lewis-Säure-katalysiertes "Eintopf"-Verfahren (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, S. 651; Journal of the American Chemical Society, Vol. 118, S. 8977, 1996).

Alle diese Verfahren weisen aber klar einige Nachteile auf.

Abweichend von diesen ist das hier beschriebene sog. Grundverfahren ein Trifluoressigsäure vermitteltes – vorzugsweise "Eintopf"- Verfahren, bei dem je eine aromatische Amin-, Aldehyd- und elektronenreiche Olefinkomponente miteinander reagieren.

Zunächst werden in dem Grundverfahren substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = H$, während die anderen Reste eine der bereits genannten Bedeutungen haben, hergestellt. Dabei werden Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,



mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen R¹, R² und R³ unabhängig voneinander jeweils eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden. Dabei ist es bevorzugt, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 h, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist. Nach Abschluß dieser Grundverfahrens können gegebenenfalls bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls kann das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht werden.

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß das Verfahren gemäß einer Dominoreaktion (Iminbildung und nachgeschaltete Aza-Diels-Alder-Reaktion) sehr selektiv bei zudem guten Ausbeuten zu den gewünschten Systemen führt.

Ohne einen Knüpfungs- bzw. Abspaltungsschritt durchführen zu müssen, wie im Falle des solid phase-Ansatzes, ferner ohne Aufreinigung der Zwischenstufen - wie im Falle der beschriebenen Lösungsschemie - unterscheidet sich das erfindungsgemäße Verfahren neben seiner einfachen Durchführbarkeit ferner durch seine Aufreinigungsmethode. Durch mehrmaliges Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise n-Hexan lassen sich größtenteils die Produkte in hoher Reinheit erhalten. Andernfalls gelingt ihre Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. Insbesondere lassen sich Verbindungen der Formel I durch die Waschprozesse mit unpolaren Lösungsmitteln - wie beispielsweise nHexan - oder durch Kristallisation ihrer Salze diastereomerenrein erhalten.

Allgemein wird bei einer günstigen Form des Herstellungsverfahrens nach Abschluß der Bildung einer Verbindung nach Formel I die Verbindung mit

einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht und das entstehende erfindungsgemäße Salz anschließend gereinigt.

5 Die meisten der hier eingesetzten Reagenzien, insbesondere nach Formel II, III und IV sind käuflich zu erwerben oder können durch einfache, dem Fachmann bekannte Syntheseschritte hergestellt werden.

10 Im Anschluß an das Grundverfahren können in Folgereaktionen die gemäß dem Grundverfahren entstandenen Produkte gemäß dem Fachmann bekannter Vorgehensweise zu erfindungsgemäßen Folgeprodukten gemäß Formel I umgesetzt werden, wobei zunächst der Wasserstoff an R⁴ substituiert wird.

15 So kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = Alkylformyl, Acyl, Sulfenyl und Sulfonyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit entsprechenden Chlor- oder Fluorformiaten, Säurechloriden, Sulfenylchloriden und Sulfonylchloriden in Gegenwart einer Base, 20 vorzugsweise Triethylamin, Pyridin oder NaOH in Wasser, Dioxan-Wasser- oder THF-Wasser-Gemischen bei einer Temperatur zwischen 0-20°C umgesetzt werden (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574-5580).

25 Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = C(S)NR¹¹R¹² sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem Thionierungsreagens, vorzugsweise Lawessons Reagens (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiaphosph-etan), in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise THF oder Toluol bei einer Temperatur von 30-30 50°C umgesetzt werden.

Oder es kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = C(O)NR¹¹R¹² oder
G3068-Pritext-de.doc

$C(S)NR^{11}R^{12}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit Kaliumcyanat oder Kaliumisothiocyanat in Wasser bei Temperaturen bis zu 100°C bzw. mit organischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Alkoholen, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur, umgesetzt werden.

Weiter kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt unter alkalischen Bedingungen mit O-Methylisoharnstoffen oder S-Methylisothio-harnstoffen bei Temperaturen von 20-50°C, vorzugsweise ethanolische oder methanolische NaOH oder KOH umgesetzt werden.

Weiter kann auch, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(O)NR^{11}R^{12}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/Eisessig bei 30-60°C mit Propanon-2-semicarbazone umgesetzt werden.

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(S)NR^{11}R^{12}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/NaOH bei 30-60°C mit CS_2 und Hydrazinen umgesetzt werden.

Als letzte hier zu nennende Möglichkeit kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 =$ Alkyl, Benzyl oder Phenethyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem entsprechenden Alkylierungshalogenid, Benzylhalogenid oder Phenethylhalogenid und einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim. 1942, 12, 418).

Unter vielen der genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH₂-Gruppen möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH₂ durch NO₂ zu ersetzen und vor der Aufreinigung des Endprodukts die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO₂-Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahrens, bei dem in den Ausgangsverbindungen mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)₂tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH₂-Gruppe durch eine NO₂-Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - OSi(Ph)₂tert-Butyl-Gruppe/n, mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO₂-Gruppe/n zu NH₂ reduziert wird.

Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den genannten Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in den Reaktionen einzusetzen und das Verfahrensprodukt anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in dem vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃- OC(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C - 100°C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift wird.

Daher kann es auch günstig sein, zur Herstellung (erfindungsgemäßer Salze) substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R³ = H für das Grundverfahren Ausgangsprodukte gemäß Formel III zu verwenden, in denen R³ ≠ H und R³ vorzugsweise Alkyl,

insbesondere CH₃ und C₂H₅ sind, einzusetzen. Nach dem Grundverfahren und auch den möglicherweise daran anschließenden Folgereaktionen wird das Reaktionsprodukt mit einer entsprechenden Base, vorzugsweise NaOH (beispielsweise 6N) oder KOH, in Ethanol oder Methanol, bei Temperaturen zwischen 0-100 °C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift (Organikum, 1990, S. 418).

Die erfindungsgemäßen Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein erfindungsgemäßes Salz eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I in Form des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen bzw. Basen; auch in Form des Razemats; Enantiomers, Diastereomers, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen Salz eines substituierten Tetrahydrochinolinderivats je nach galenischer Form gegebenenfalls Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative

Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Salze substituierter Tetrahydrochinolinderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Salze substituierter Tetrahydrochinolinderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schwerograd der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen Salzes substituierter Tetrahydrochinolinderivats der Formel I appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate zur Schmerzbehandlung, insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei Migräne eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur Behandlung von Migräne ist.

Aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor ergeben sich weitere Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit Neurodegeneration und –schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt werden können. Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind

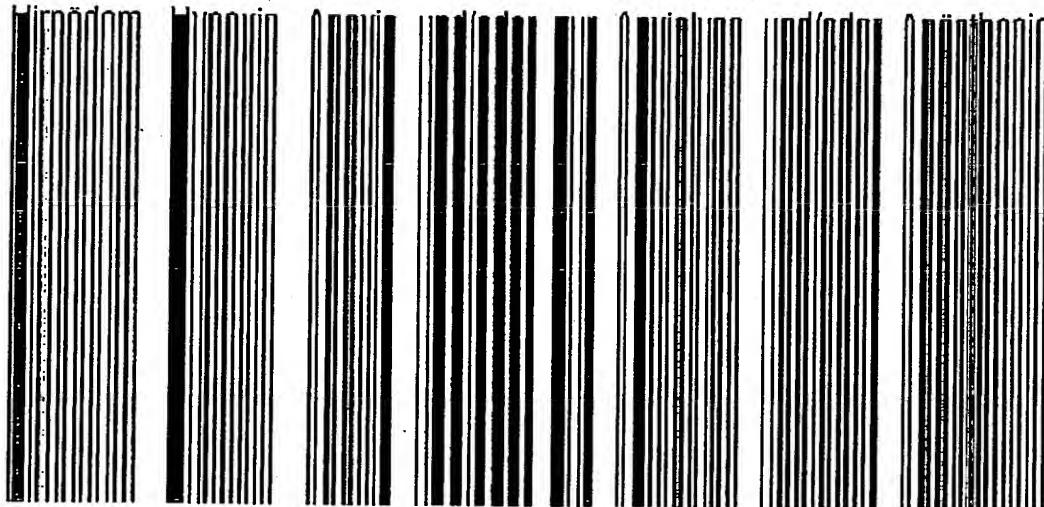
Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch einhergehenden Entzugserscheinungen, der Schlaganfall, sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der 5 Anästhesie. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder 10 eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, 15 Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur 20 Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, 25 insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

30 Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß
G3068-PriText-de.doc

Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer; Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardioaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäß Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, oder eines erfindungsgemäß Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaükom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten,





30

Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie
oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer,
Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens,
Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie
inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen-
und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardiovaskulären

G3068-Printext-de.doc

Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäß Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, oder eines erfindungsgemäß Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardiovaskulären

Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

5 Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

10

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

15

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

20

Insbesondere werden einige der eingesetzten Verbindungen vor der unten beschriebenen Grundsynthese als Synthesebausteine nach bekannten Synthesevorschriften synthetisiert.

25

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

30

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

Die Verbindungen sind numeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

Beispiel 0

5

Grundverfahren zur Herstellung der Grundverbindungen gemäß Formel I.

a) Je ein Äquivalent Anilinderivat und Trifluoressigsäure werden unter Röhren bei Raumtemperatur in 6 ml/mmol Acetonitril gelöst und anschließend 1,1 Äquivalente Ethylglyoxalat (50 % in Toluol) bzw. 1,1 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat zugegeben. Nach zehn Minuten werden hierzu 3 Äquivalente der Olefin-Komponente zugesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1). Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird mit einem Überschuß an gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Einengen durch Umkristallisation bzw. Kieselgel-Chromatographie isoliert. Die Charakterisierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureester erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

25

b) Optionale anschließende Darstellung der freien 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäuren.

Der zuvor beschriebene 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester (1 Äquivalent) wird in 4 ml/mmol Ethanol gelöst und unter Röhren bei Raumtemperatur mit 1,2 Äquivalenten wässriger 6N Natronlauge versetzt. Der Verlauf der Ester-Verseifung wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach 30 Minuten beendet (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird am

Rotationsverdampfer eingeengt, in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mit 32 %-iger HCl auf pH 1 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird fünf Mal mit Diethylether extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingeengt.

5

Automatisiertes Verfahren

Ein Rundbodenrörchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Rörchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und Anilinkomponente, 0,1 M, in Acetonitril;

15 1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds in Acetonitril;

1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins in Acetonitril.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Rörchen wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Am nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

30

Die Charakterisierung der freien 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure bzw. des -esters erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

Grundsätzlich kann sich bei Verbindungen mit $R_3 \neq H$ sowohl nach automatisierten wie normalem Grundverfahren eine Verseifung nach dem Fachmann bekannten Methoden anschliessen, so beispielsweise mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei $0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$, vorzugsweise $40^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$.

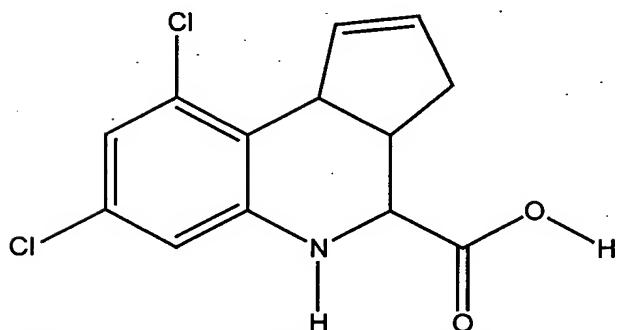
Die nun folgenden Beispiele 1 bis zeigen die Herstellung der Grundverbindungen gemäß Formel I nach einem der Verfahren nach Beispiel 0, von denen im Anschluß an die jeweils beschriebene Herstellung erfindungsgemäße Salze hergestellt werden.

Beispiel 1

15

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure (1)

20



25

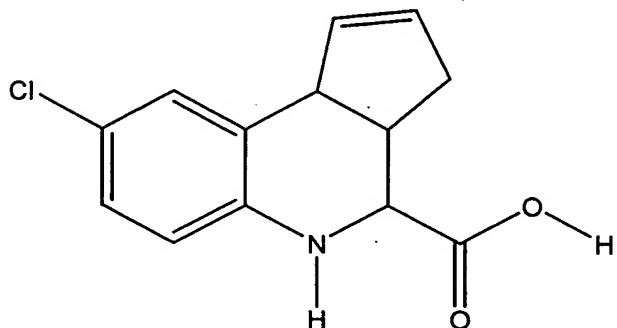
Verbindung 1 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationverdampfer eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 284 (M^+).

Beispiel 2

5 8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure
(2)



Verbindung 2 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationverdampfer eingeengt, 10 der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

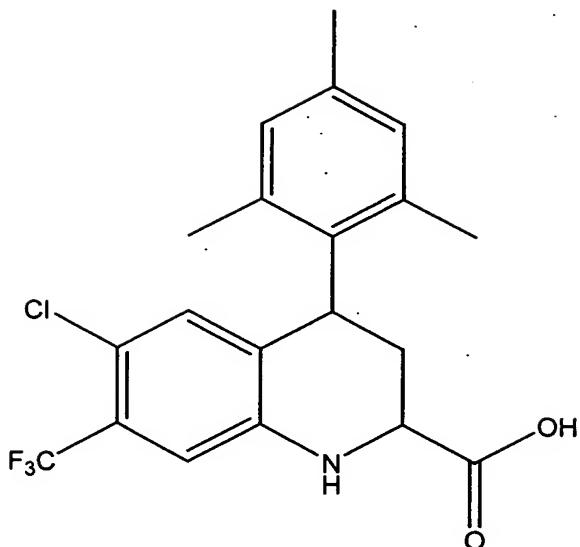
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

15

MS (EI) m/z: 250 (M^+).

Beispiel 3

20



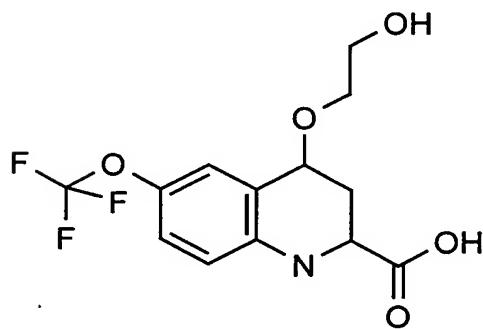
6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (3)

5 Verbindung 3 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chlor-4-trifluormethylanilin, 5.5 mmol Glyoxalsäure-Monohydrat und 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrrol in 30 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z 398.1 (M^+)

Beispiel 4

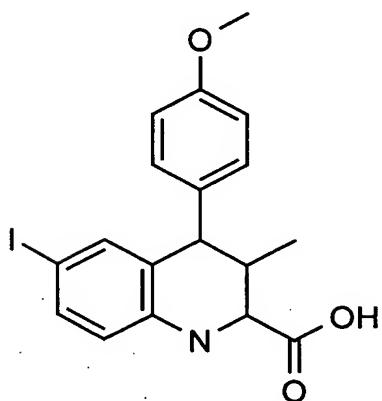


15 4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (4)

Verbindung 4 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-(Trifluormethoxy)-anilin, Glyoxylsäure und Ethylenglykolmonovinylether dargestellt.

5

Beispiel 5



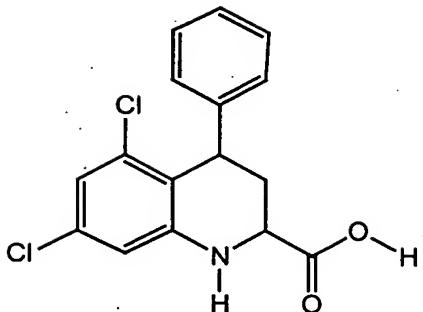
10

6-Iodo-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (5)

15

Verbindung 5 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und trans-Anethol dargestellt.

Beispiel 6



5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (6)

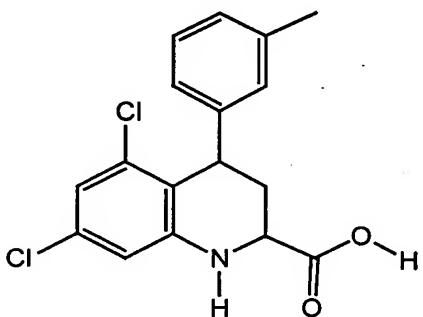
Verbindung 6 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 315

10

Beispiel 7



5,7-Dichlor-4-*m*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (7)

15 Verbindung 7 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril

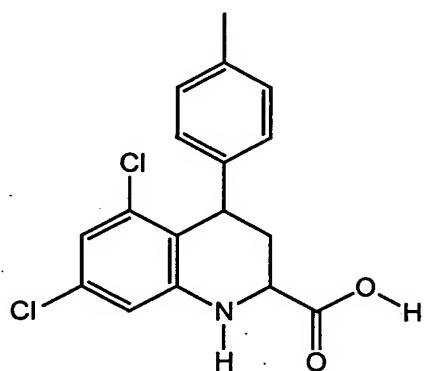
dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: (M^+) 335

Beispiel 8

10



5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (8)

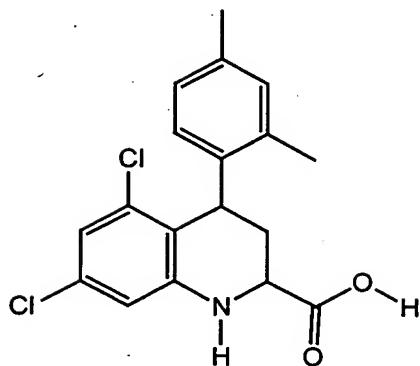
15 Verbindung 8 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: (M^+)335

Beispiel 9



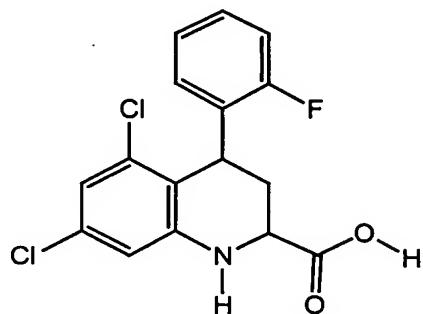
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (9)

Verbindung 9 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z: (M⁺) 349

Beispiel 10



5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (10)

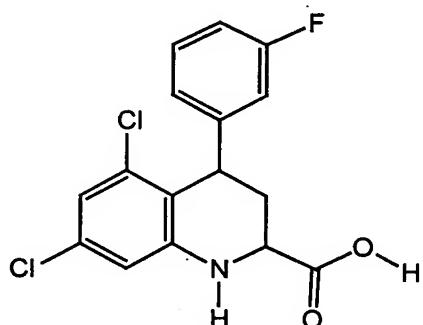
Verbindung **10** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
 5 Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)339

10

Beispiel 11



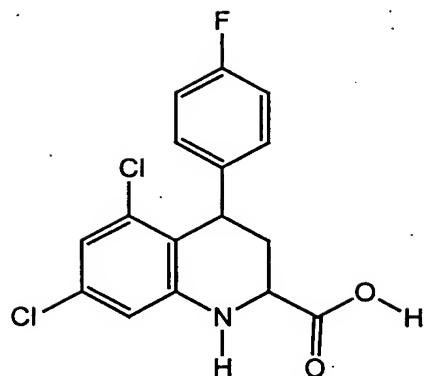
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**11**)

15

Verbindung **11** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
 20 Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 340

Beispiel 12

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (12)

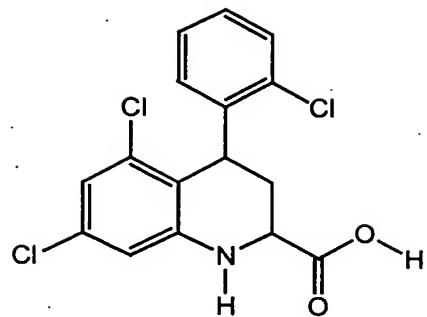
5 Verbindung **12** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

10 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)340

15

Beispiel 13



5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (13)

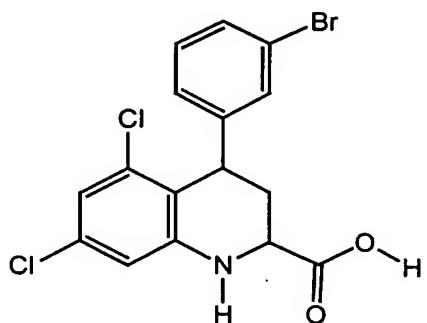
Verbindung 13 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
 5 Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z: (M⁺)356

Beispiel 14

15



4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (14)

Verbindung **14** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

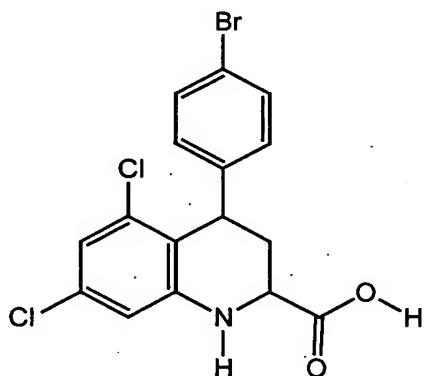
5

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)401

10

Beispiel 15



4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**15**)

15

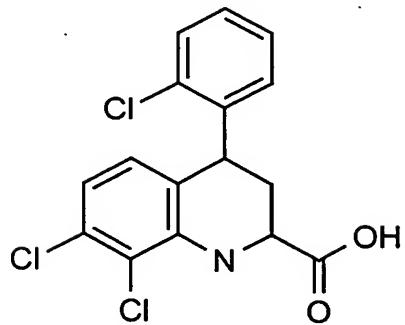
Verbindung **15** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)401

Beispiel 16

5



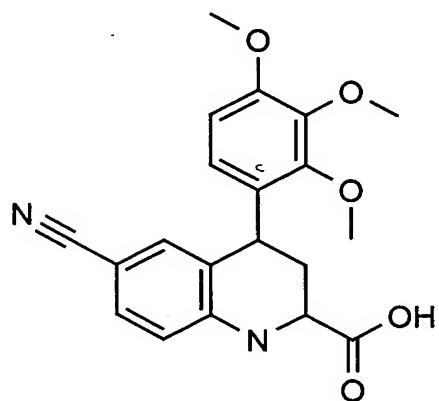
7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**16**)

10

Verbindung **16** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3-Dichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Chlorstyrol dargestellt.

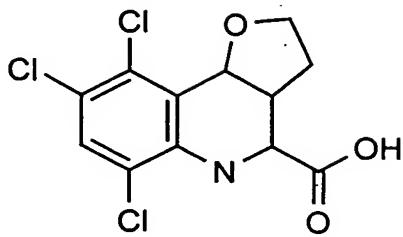
Beispiel 17

15



6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**17**)

Verbindung **17** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Aminobenzonitril, Glyoxylsäure und 2,3,4-Tetramethoxystyrol dargestellt.

Beispiel 18

5

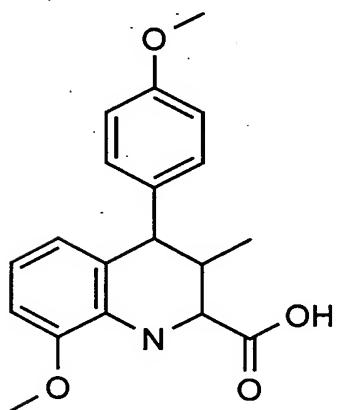
6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure (**18**)

Verbindung **67** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,4,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2,3-Dihydrofuran dargestellt.

10

Beispiel 19

15



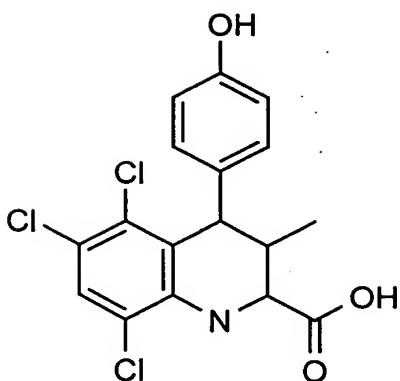
8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**19**)

20

Verbindung **19** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Methoxyanilin, Glyoxylsäure und *trans*-Anethol dargestellt.

Beispiel 20

25

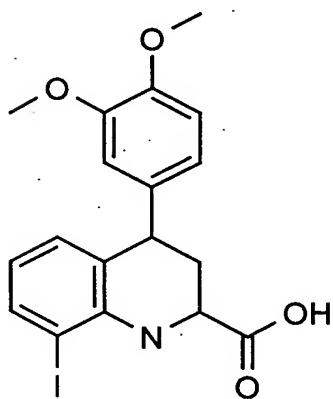


5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**20**)

5

Verbindung **20** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Propenylphenol dargestellt.

10 **Beispiel 21**

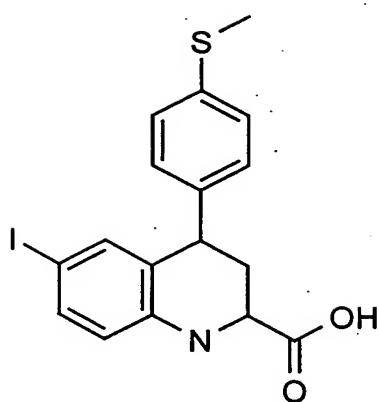


15 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**21**)

15

Verbindung **21** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Iodanilin, Glyoxylsäure und 3,4-Dimethoxystyrol dargestellt.

20 **Beispiel 22**



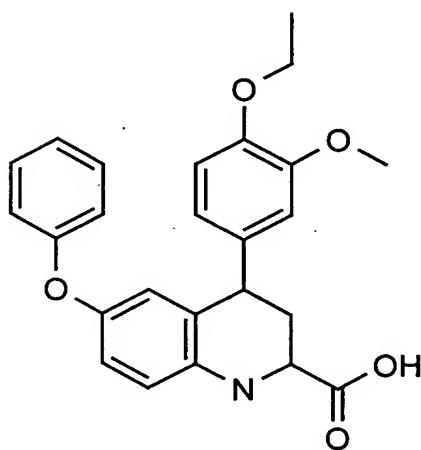
6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
(22)

5

Verbindung **22** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 1-Methylsulfanyl-4-vinylbenzol dargestellt.

10

Beispiel 23



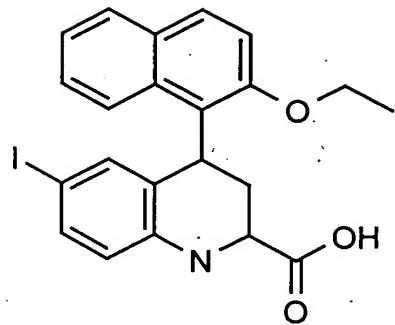
4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**23**)

15

Verbindung **23** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 1-Ethoxy-2-methoxy-4-vinyl-benzol dargestellt.

20

Beispiel 24

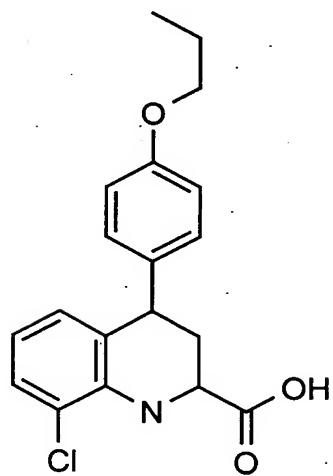


**4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
(24)**

5 Verbindung **24** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 2-Ethoxy-1-vinylnaphthalin dargestellt.

Beispiel 25

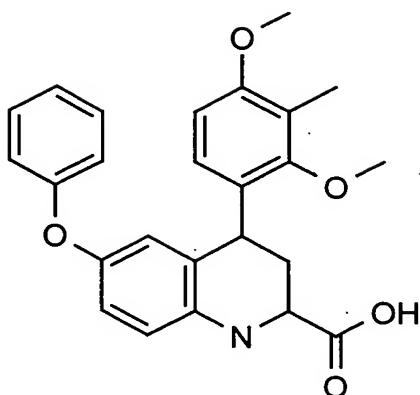
10



8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (25)

15 Verbindung **25** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Chloranilin, Glyoxylsäure und 4-Propoxystyrol dargestellt

Beispiel 26



4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**26**)

5 Verbindung **26** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 2,4-Dimethoxy-3-methylstyrol dargestellt

Die Beispiele 27 bis 102 wurden analog dargestellt.

10

Beispiel	Name
27	4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
28	6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
29	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30	8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
31	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
32	6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
33	8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
34	4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
35	7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
36	6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
37	4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
38	6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
39	6-Brom-4-(2-bromophenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
40	4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
41	6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
42	8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
43	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
44	5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
45	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
46	1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

47	1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure
48	5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
49	7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure

Beispiel 50

Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

5

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt [B.M. Baron , B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P.Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].

15

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

20

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde

verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

15 Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

20

25 Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

30 In weiteren Ansätzen wurden die erfundungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des

NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β -Counter gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀ (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 1 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Beziehung) als Ki-Wert (Mittelwert von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben oder als prozentualer Anteil des zuvor gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ der zu testenden erfindungsgemäßen Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird.

Tabelle 1

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki ($\mu\text{mol/l}$)	Verdrängung (% ,10 $\mu\text{mol/l}$)
2	0.3	100

20

Beispiel 51

NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus Oocyten*

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindung der Formel 1 wurde an Oozyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Rattenhirn in Oozyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

Xenopus Oozyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., Journal of Morphology, Vol. 136, 1972) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Ratten mikro-injiziert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in
5 Kulturmedium (Zusammensetzung in mmol/l: 88.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.5 CaCl₂, 0.8 MgSO₄, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, pH 7.4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert
10 (P. Bloms-Funke P, M. Madeja, U. Mußhoff, E.-J. Speckmann, Neuroscience Letters, Vol. 205, S. 115, 1996). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsapparatur wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (npi,FRG). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem nominal Mg²⁺-freien Medium (Zusammensetzung in mmol/l: 89.0 NaCl, 1.0
15 KCl, 1.8 CaCl₂, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (npi, FRG). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA)
20 durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den
25 G3068-Prüftext-de.doc

Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC₅₀-Werte werden nach folgender Formel berechnet:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^p)$$

5

(Y_{min} = minimaler Testwert, Y_{max} = maximaler Testwert, Y = relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA₂-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC₅₀-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig errechnet wurden.

10

Für das Beispiel Nr. 1 wird die Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve gezeigt (relative Amplitude: Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von NMDA/Glycin (100/10 µmol/l)). Ergebnisse ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen bzgl. ihrer Wirkungen auf die Glycin-Dosiswirkungskurve sowie auf AMPA-induzierte Ionenströme wurden in Tabelle 2 zusammengestellt.

20

Tabelle 2: Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten.

Beisp. Nr.	NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme	AMPA-induzierte Ionenströme
	pA ₂ -Wert bzgl. der Glycin- Dosiswirkungskurve	Hemmung bei 10µmol/l der erfindungsgemäßen Verbindungen
1	6.40	5.4 % (n=2)

25

Beispiel 52

Formalin-Test, Ratte

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden im Formalin-Test an 5 männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150 - 170 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die 10 frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, S. 259, 1993).

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

20 Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3). Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden 25 Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfaßt und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der 30 Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinotizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen

(Score 1 - 3) der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender Formel:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

10

wobei T_0 , T_1 , T_2 , und T_3 jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils $n = 10$ Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED_{50} -Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse.

15

Alle untersuchten erfundungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

20

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

25

Tabelle 3:

Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
1	i.p.	21.5	64.5

30

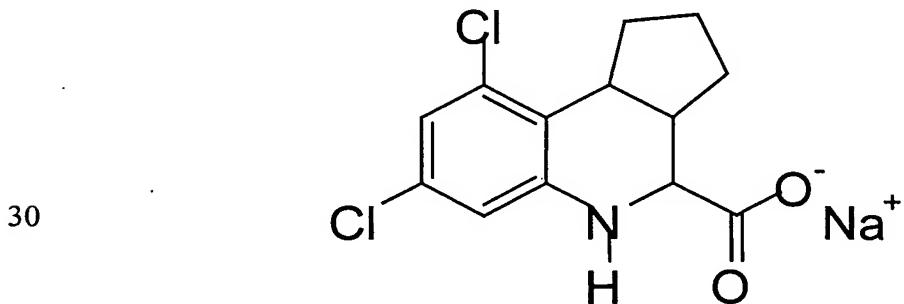
Beispiel 53: Allgemeine Darstellung der erfundungsgemäßen Salz aus den Verbindungen g mäß inem der Beispiele 1-49.

Ein Äquivalent der Verbindung gemäß einem der Beispiele 1 bis 49, vorzugsweise eine Iminosäure, wird in wenig Wasser suspendiert und ein Äquivalent 1-normaler wäßriger Lauge, vorzugsweise NaOH oder KOH, zugegeben. Bei schlechter Löslichkeit wird soviel Methanol zugetropft, bis vollständige Lösung eintritt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingeengt, die verbliebene Lösung bei – 60°C in einem Gemisch aus Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze, insbesondere der Iminosäuren, vorzugsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten.

Alternativ ist es auch möglich, die Kalium- bzw. Natriumsalze mit Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat herzustellen (E.D. Laganis, B.L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 - 5834 (1984)). Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat wird unter Stickstoff in einem organischen Lösungsmittel (Dichlormethan, Toluol, THF) gelöst und der Ester, bzw. die Säure, in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Der meist farblose Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kalium- bzw. Natriumsalze werden als Feststoffe erhalten.

Beispiel 54

25

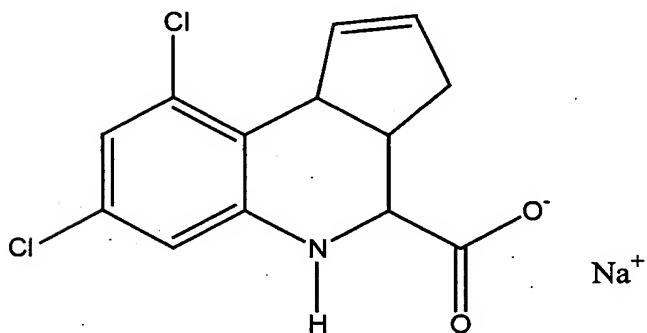


7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz (**54**),

5 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure (**49**) wird gemäß Beispiel 106 behandelt. Es entsteht 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz (**54**).

10

Beispiel 55:



15

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz (**55**),

20

Verbindung 1 hergestellt nach Beispiel 1 wird gemäß Beispiel 53 behandelt. Es entsteht 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz (**55**).

ESI-MS berechnete Masse: 284,14 g/mol; gemessene Masse: 282,3 (M-H), 238,4 (M-CO₂).

25 ¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,15 – 2,40 ppm (m, 2H, CH₂); 3,35 ppm (q, 1H, CH); 3,50 ppm (m, 1H, CH); 4,05 ppm (dd, 1H, CH); 5,60 ppm (m, 1H,

Olefin-H); 5,70 ppm (m, 1H, NH); 5,80 ppm (M, 1H, Olefin-CH); 6,60 ppm (d, 1H, Aryl-CH); 6,85 ppm (d, 1H, Aryl-CH).

Beispiel 56: Rezeptorbindung der erfindungsgemäßen Salze an der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals.

Verbindungen **54** und **55** werden auf die Rezeptorbindung untersucht, wie in Beispiel 50 ausgeführt:

10 Tabelle 4:

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki ($\mu\text{mol/l}$)	Verdrängung (% $,10\mu\text{mol/l}$)
54		97
55	0,35	90

Beispiel 57: Formalintest

15 Verbindung **55** wurde im Formalintest geteste, wie in Beispiel 52 beschrieben.

Tabelle 5:

Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
55	i.v.	68,1	56

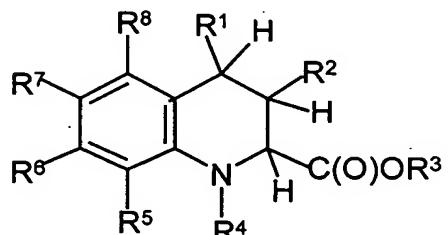
20

Beispiel 58: Parenterale Applikationsform.

25 38,5 g der Verbindung **55** werden in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



5

I

in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen; auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

10

worin

15

entweder

R¹ und R² zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

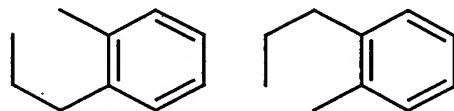
20

- (CH_2)_n- mit n= 3-10,
- CH=CH-CH₂- , -CH₂-CH=CH-,
- CH=CH-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH=CH-
- CH₂-CH=CH-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-

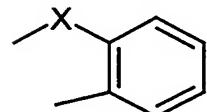
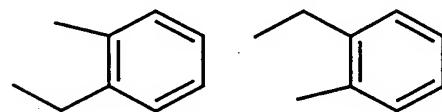
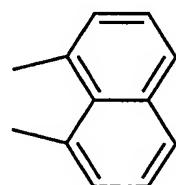
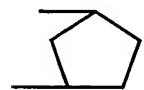
25

- CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,
- O-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-O-
- O-CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-O-

-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-O-CH₂-; -CH₂-O-CH₂-CH₂-



5



X=O, S.

10

bilden,



R³ ausgewählt ist aus

15 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl
 20

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^4 ausgewählt ist aus

5

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}, C_2\text{-}C_6\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_6\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

10

H; $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}, C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

$C(O)R^9, C(O)OR^9, C(S)R^9, C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

H; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}, C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,

25

30

2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl oder C_2-C_{18} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$,
 $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R¹⁵ und R¹⁶ oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam

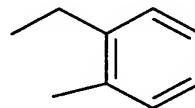
= $CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder = $CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,

mit R^{18} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-

5 C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

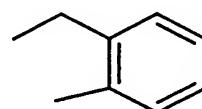
, mit der Maßgabe, daß,



10 wenn R^1 und R^2 zusammen - $CH=CH-CH_2-$ oder bilden und R^3 (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = Cl$ und R^5, R^6 und $R^8 = H$ sind,

15 wenn R^1 und R^2 zusammen - $CH=CH-CH_2-$ bilden und $R^3 = CH_3$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H, Cl$ oder OCH_3 und R^5, R^6 und $R^8 = H$ sind,

20 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen - $CH=CH-CH_2-$ bilden und $R^3 = H$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = OCH_3$ oder $C(O)NH_2$ und R^5, R^6 und $R^8 = H$, R^5 und $R^7 = CH_3$ und R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = OCH_3$ und R^6, R^7 und $R^8 = H$ sind,



25 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen bilden und $R^3 = C_2H_5$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H, Cl, CH_3, OCH_3$ oder NO_2 und R^5, R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = NO_2$ und R^6, R^7 und $R^8 = H$ sind;

oder

R¹ ausgewählt ist aus

C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 **OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus**

C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 **R² ausgewählt ist aus**

H; C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R² Phenyl ist, R¹ Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

25 **R³ ausgewählt ist aus**

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 **R⁴** ausgewählt ist aus

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_6\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_6\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

10 H; $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 H; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

25 H; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl,

2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl oder C_2-C_{18} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$,
 $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶,
C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl; jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25 oder

30 R¹⁵ und R¹⁶ oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam

= $CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder = $CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,

mit R^{18} ausgewählt aus

5

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

10

wenn R^4 , R^6 , R^7 und R^8 = H,

- nicht gleichzeitig $R^1 = CH_3$, $R^3 = H$ oder CH_3 und R^2 und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig R^1 unsubstituiertes Phenyl, $R^3 = C_2H_5$ und R^2 und $R^5 = H$ sind;

15

wenn R^4 , R^5 , R^6 und R^8 = H,

- nicht gleichzeitig $R^1 = S\text{-}Phenyl$, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$ und $R^3 = CH_3$ sind; oder
- nicht gleichzeitig $R^1 = -S\text{-}2\text{-Pyridinyl}$, $R^2 = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ und $R^3 = -CH_3\text{-}CH=CH_2$ sind; oder

20

wenn R^2 , R^4 , R^5 und $R^7 = H$ und R^6 und $R^8 = Cl$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = \text{Dioxolan}$ und $R^3 = -CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$ sind.

25

2. Salze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ausgewählt ist aus

30

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$C(O)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

H; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

5
10

3. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ausgewählt ist aus

15

H; C_1-C_{10} -Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH_3 oder C_2H_5 , insbesondere H.

20

4. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ausgewählt ist aus

H; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

25

30

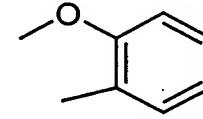
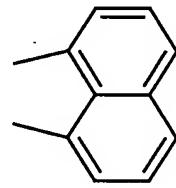
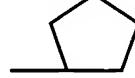
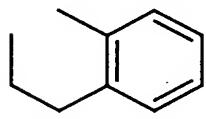
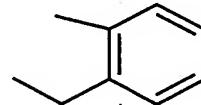
5. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ausgewählt ist aus

H; C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl,

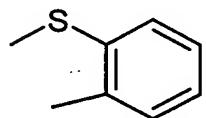
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

6. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² zusammen

-O-CH₂-CH₂- , (-CH₂-)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -



oder



, vorzugsweise -CH=CH-CH₂- oder -CH=CH-CH₂-CH₂- , insbesondere -CH=CH-CH₂- , bilden.

10

7. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ ausgewählt ist aus

15

Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

20

C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

5 F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t- Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH_3

oder OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

10 C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈- Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl, 4-Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl, SCH_3 , 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl,

20 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyl-3-methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-

25 Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

8. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß R² ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH₃, insbesondere H.

9. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20
25 NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
30 H, O; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

10. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

15

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20

vorzugsweise R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

30

insbesondere R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, -OCH₃, -OCF₃, -SCH₃, -O-Phenyl.

11. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß

R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder
 R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten.

5 12. Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Salze folgender Verbindungen handelt:

10 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

15 6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30 5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
15
5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
20
7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
25
6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure
30
8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

15 1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

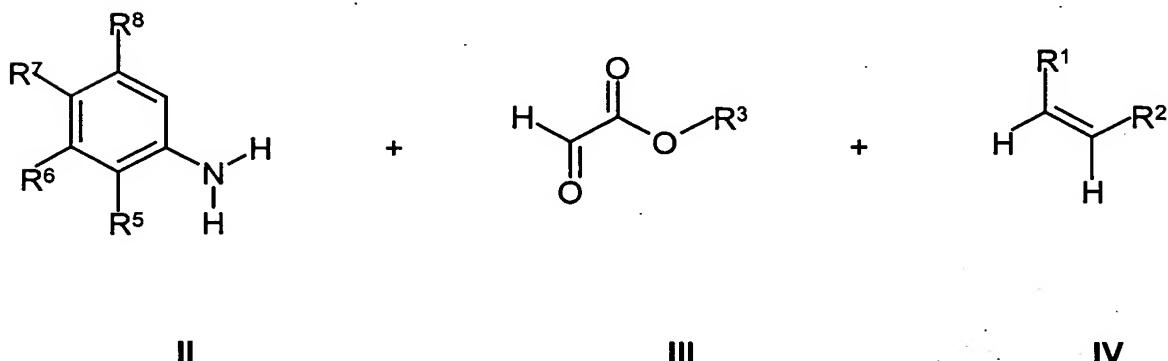
20 5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure;

25 es sich vorzugsweise um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz handelt.

30 13. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 in Form ihrer Alkali-Salze, vorzugsweise Natrium-oder Kalium-Salze, insbesondere Natrium-salze.

14. Verfahren zur Herstellung von Salzen gemäß Anspruch 1 mit $R^4 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,



10

II

III

IV

15

mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß Formel IV, in denen R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden, gegebenenfalls nach Abschluß dieses Grundverfahrens bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht wird.

20

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

20. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.

5
10 21. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

15
20 22. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

25
30 23. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten

Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.



Creation date: 02-06-2004

Indexing Officer: SGEBREHIWOT - SARA GEBREHIWOT

Team: OIPEScanning

Dossier: 10768327

Legal Date: 01-30-2004

No.	Doccode	Number of pages
1	TRNA	1
2	SPEC	40
3	CLM	20
4	ABST	1
5	DRW	1
6	OATH	2
7	IDS	3
8	NPL	54
9	NPL	52
10	NPL	49
11	WFEE	1
12	WFEE	1

Total number of pages: 225

Remarks:

Order of re-scan issued on